

ВПЛИВ ГАЛАВІТУ НА ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ ПАРАНОЇДНОЮ ШИЗОФРЕНІЄЮ З ТЕРАПЕВТИЧНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Г.С. Рачкаускас, В.М. Фролов, М.О. Пересадін,
Л.Л. Погребняк

*Луганський державний медичний університет
Луганський інститут праці і соціальних технологій
Луганська обласна клінічна психоневрологічна лікарня*

Вступ

За останні роки суттєва увага фахівців в галузі клінічної психіатрії надається проблемі прогнозування та профілактики розвитку рецидивів параноїдної шизофренії (ПШ), оскільки це має суттєве значення для клінічної практики [1]. Відомо, що у більшості хворих з нападopodobно-прогресивним перебігом захворювання виникненню рецидиву шизофренії попереджає стан так званого передрецидиву, який характеризується конкретною клінічною симптоматикою. Вважається, що вивчення патогенетичних особливостей стану передрецидиву у хворих в міжрецидивному періоді ПШ, а також розробка патогенетично обґрунтованих підходів до проведення протирецидивної терапії є актуальним для клінічної практики [5]. Тому проведення подальшого вивчення імунного статусу таких хворих та розробки методів імюнокорекції вважаємо доцільним і вкрай важливим [3,5]. Проблема терапевтичної резистентності (ТР) до нейролептиків на даний час є однією з найважливіших в клінічній психіатрії. Від 30 до 60% хворих на ПШ серед пацієнтів, госпіталізованих до психоневрологічних стаціонарів, мають ту чи іншу ступень ТР до нейролептиків, що змушує суттєво підвищувати дозування та тривалість введення психотропних препаратів, значно затримує досягнення клінічної ремісії та підвищує період перебування хворих на стаціонарному лікуванні [10,11]. В наших попередніх роботах доведено позитивний вплив імюнореабілітації в комплексі профілактичних заходів хворих на ПШ [8]. З

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

метою подальшої оптимізації лікування загострень ПШ нашу увагу привернув сучасний імюноактивний препарат галавіт.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота здійснювалася відповідно основному плану науково-дослідних робіт (НДР) Інституту неврології, психіатрії і наркології АМН України та Луганського державного медичного університету і представляє собою фрагмент теми НДР: "Імюно-метаболичні аспекти патогенезу шизофренії та розробка раціональних способів лікування і реабілітації з даною патологією" (№ держреєстрації 0102U003363).

Метою роботи була оцінка стану клітинної ланки імунітету у хворих на ПШ із ТР до нейролептиків, які знаходилися у фазі помірного загострення шизофренічного процесу, та вивчення впливу галавіту на динаміку цих показників.

Матеріали та методи дослідження

З метою реалізації мети дослідження нами було обстежено 75 хворих на ПШ з наявністю в них ТР до нейролептиків, які знаходилися у фазі нестійкої ремісії шизофренічного процесу та одержували стандартну підтримуючу терапію нейролептиками. Вік хворих складав від 22 до 59 років. Усім хворим, які були під наглядом, призначали препарати пролонгованої дії, частіше за все модитен-депо чи галоперідол - одна ін'єкція 1 раз на місяць. Одночасно призначали циклодол по 1 таблетці (0,002 г) 3 рази на добу протягом перших 10-ти діб, а потім по 0,002 г протягом наступних днів до чергової ін'єкції. Хворі основної групи (38 осіб) додатково одержували в комплексі реабілітації галавіт, який вводили внутрішньом'язово по 100 мг на добу 1 раз в 3 дні, протягом 30-45 діб поспіль. Група зіставлення хворих на ПШ (37 осіб) отримувала лише профілактичне лікування нейролептиками, однак не вживала імюноактивних препаратів. Обидві групи обстежених хворих були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю та характером захворювання.

Галавіт - імюноактивний препарат, що є похідним амінофталгідрозида, який виявляє виражений модулюючий вплив на імюну систему. Основні його фармакологічні ефекти, виявлені при проведенні доклінічних випробувань, обумовлені здатністю впливати на функціонально-метаболичну активність макро-

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

фагів. При запальних хворобах препарат зворотно на 6-8 годин інгібує надлишковий синтез фактора некрозу пухлин, IL-1, активних форм кисню гіперактивними макрофагами, які зумовлюють ступінь запальних реакцій, тобто проявляючи протизапальний ефект. В той же час галавіт стимулює мікробіцидну систему нейтрофільних гранулоцитів, прискорює фагоцитоз та підвищує неспецифічну резистентність організму. Основні фармакологічні ефекти тривають протягом 72 годин [2]. Галавіт затверджений Наказом МОЗ України № 674 від 31 від 22.01.2009 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення UA/2826/01/01).

Імунологічне обстеження включало вивчення кількості Т- (CD3+), В- (CD22+) лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4+) і Т-супресорів/кілерів (CD8+) у цитотоксичному тесті [15] моноклональними антитілами (МКАТ). При цьому МКАТ класу CD3+ вважали відносними до тотальної популяції Т-лімфоцитів, CD4+ - до субпопуляції популяції Т хелперів/індукторів, CD8+ - до субпопуляції Т-супресорів/кілерів, CD22+ - до загальної популяції В-клітин. Аналізували імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який трактували як співвідношення кількості лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю, тобто Th/Ts []. Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бласттрансформації (РБТЛ) при її постановці мікрометодом [4] з використанням в якості неспецифічного мітогену ФГА. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo, 2,33 MHz з допомогою багатфакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Windowsxp professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof та Statistica [6]. При аналізі впливу імуномаксу на показники клітинної ланки імунітету враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях [7].

Отримані результати та їхній аналіз

До початку проведення лікування загострення ПШ в обох групах була виявлена однотипова клінічна симптоматика, яка характеризувалася наявністю астено-невротичного або астено-депресивного синдрому, в деяких випадках - також легких

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

ідей відношення. При проведенні імунологічного обстеження хворих було встановлено, що до початку лікування в обох групах обстежених були однотипові порушення імунологічного гомеостазу, які характеризувалися Т-лімфопенією; зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4+) при збереженні близькою до норми кількості Т-супресорів (CD8+), у зв'язку з чим хелперно/супресорний коефіцієнт, тобто імунорегуляторний індекс, суттєво знижався. Відмічено також суттєве зниження показника РБТЛ з ФГА, що свідчило про наявність пригнічення функціональної активності Т-клітин (таблиця 1).

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків до початку проведення лікування (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих на ПШ		P
		основна (n=38)	зіставлення (n=37)	
CD3+, %	69,2±2,8	51,0±1,4**	51,7±1,8**	>0,1
Г/л	1,29±0,04	0,95±0,03**	0,96±0,04**	>0,1
CD4+, %	45,3±1,9	32,1±1,0***	31,7±1,4***	>0,1
Г/л	0,84±0,03	0,6±0,02**	0,59±0,04**	>0,1
CD8+, %	22,5±0,8	22,6±0,6	22,2±0,6	>0,1
Г/л	0,43±0,03	0,42±0,05	0,41±0,03	>0,1
CD4/CD8	2,0±0,03	1,42±0,02**	1,42±0,03**	>0,1
РБТЛ %	68,3±2,2	39,1±1,6***	38,7±1,5***	>0,05

Примітка: в таблицях 1 та 2 вірогідність розбіжностей відносно норми * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001; стовбчик P - показник вірогідності відмінностей між основною групою та групою зіставлення.

Після завершення курсу медичної реабілітації в основній групі хворих, яка отримувала імунокорекцію галавітом, відмічалася суттєве поліпшення або нормалізація імунологічних показників, а саме ліквідація Т-лімфопенії, підвищення числа CD4+-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу відновлення функціональної активності Т-лімфоцитів за показником РБТЛ. У хворих, які отримували медичну реабілітацію за допомогою лише нейролептиків також спостерігалася певна позитивна динаміка з боку вивчених імунологічних показників, але менш виражена ніж при застосуванні галавіту, тому у пацієнтів групи зіставлення зберігалися явища вторинного імунодефіцитного стану (таблиця 2).

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ПШ з ТР до нейролептиків після завершення лікування (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих на ПШ		P	
		основна (n=38)	зіставлення (n=37)		
CD3+, %	69,2±2,8	68,1±1,3	56,9±2,5*	<0,05	
	Г/л	1,29±0,04	1,27±0,06	1,06±0,02*	<0,05
CD4+, %	45,3±1,9	44,4±1,7	32,1±1,1*	<0,01	
	Г/л	0,84±0,03	0,82±0,04	0,6±0,03*	<0,05
CD8+, %	22,5±0,8	22,4±0,6	22,1±0,5	>0,1	
	Г/л	0,43±0,03	0,41±0,05	0,41±0,04	>0,1
CD4/CD8	2,0±0,03	1,98±0,01	1,45±0,03*	<0,01	
РБТЛ	%	68,3±2,2	67,8±1,5	51,3±1,7*	<0,05

З таблиці 2 видно, що кількість CD3+ - та CD4+-лімфоцитів та імунорегуляторний індекс в групі зіставлення залишились нижче ніж відповідні показники норми і показники в основній групі (P<0,05). Також у пацієнтів групи зіставлення не відбулось відновлення функціональної активності Т-лімфоцитів за показником РБТЛ (P<0,05).

При клінічному моніторингу з моменту початку проведення лікування загострення ПШ було встановлено, що в основній групі в більшості випадків відмічалось покращення загального стану хворих, зменшення симптомів астенії, таких як загальна слабкість, нездужання, підвищена стомлюваність. У значній кількості обстежених цієї групи відмічено також зменшення депресивних проявів, покращення сну і апетиту, посилення інтересу до навколишнього життя. Такі хворі почали більше уваги приділяти своїй зовнішності (особливо жінки), причепурюватися, вони проявляли інтерес до дітей та інших родичів. У той же час у групі зіставлення у 15 осіб (40,5%) відмічене подальше прогресування астеничних, астено-невротичних або астено-депресивних проявів, поступово появились легкі психотичні розлади, що свідчило про початок формування загострення шизофренічного процесу. За даними диспансерного обстеження протягом 3 місяців з моменту початку проведення лікування загострень ПШ в основній групі помірно виражені загострення виникли у 3 осіб. У групі зіставлення за цей період загострення виникли у 14 осіб, в тому числі

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

помірно виражені у 5 та значно виражені, з розвитком психотичного стану, що потребувало тривалого лікування в умовах психіатричного стаціонару - у 9 хворих. Отже, в цілому при проведенні лікування загострень ПШ за допомогою імуноактивного препарату галавіту частота виникнення загострень шизофренії зменшувалася в 7,5 рази та суттєво знижувалася їхня тяжкість.

Отримані дані свідчать про ефективність галавіту при лікуванні загострень ПШ у хворих з ТР до нейролептиків та нормалізації стану клітинної ланки імунітету. Отже, галавіт може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці.

Висновки

1. До початку проведення лікування загострення ПШ в обох групах на ПШ із ТР до нейролептиків була однотипова клінічна симптоматика, яка характеризувалася наявністю астено-невротичного або астено-депресивного синдрому, в деяких випадках - також легких ідей відношення.

2. У хворих на ПШ з ТР до нейролептиків встановлені суттєві розлади з боку імунологічного гомеостазу, які характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4+) при збереженні близького до норми рівня Т-супресорів (CD8+), порушення функціональної активності Т-лімфоцитів за показником РБТЛ.

3. Включення галавіту в схему лікування загострення ПШ сприяло в більшості випадків покращенню загального стану хворих, зменшенню симптомів астенії, таких як загальна слабкість, нездужання, підвищена стомлюваність. За даними диспансерного обстеження протягом 3 місяців після завершення курсу лікування загострень ПШ при використанні галавіту суттєво знижується частота загострень та в більшості випадків відмічається відсутність загострень шизофренічного процесу внаслідок досягнення стійкої та тривалої ремісії ПШ у обстежених хворих.

5. Після завершення курсу медичної реабілітації з застосуванням галавіту відмічалось ліквідація Т-лімфопенії, підвищення числа CD4+-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу, відновлення функціональної активності Т-лімфоцитів.

6. Таким чином, можна вважати включення імуноактивного препарату галавіту до комплексу профілактичних заходів

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

щодо загострень ПШ у хворих із ТР до нейролептиків патогенетичного обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним для використання в клінічній психіатрії.

Література

1. Бухановский А.О. Общая психопатология : пособие для врачей / А.О.Бухановский, Ю.А.Кутявин, М.Е.Литвак.- Ростов-на-Дону: Феникс, 1998. - С. 11-282.
2. Галавіт: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена Наказом МОЗ України № 674 від 31 від 22.01.2009 р.
1. Давтян С.Э. Факторы, влияющие на процесс рецидивирования шизофрении / С.Э. Давтян // Журн. невропатол. и психиатр. - 1992. - Т. 92, Вып. 3. - С. 155-120.
2. Донцов В.И. Галавит - новый иммуномодулятор с биоактивирующим и регенерирующим эффектом / В.И. Донцов, А.А. Подколзин // Ежегодник Национального геронтологического центра - 2001. - Вып.4 - С.70-80.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н.Дранник. - Одесса: АстроПринт, 1999. - 386 с.
4. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П.Киселева, А.С.Цвейбах, Е.И.Гольдман, Н.В.Пигарева // Иммунология. - 1985. - № 1. - С. 76-78.
5. Кутько И.И. Нетрадиционные методы лечения эндогенных психозов / И.И.Кутько, В.И.Царицинский, А.Н.Бачериков, В.В.Павленко. - Киев: Здоров'я, 1992. - 144 с.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.
7. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.
8. Рачкаускас Г.С. Параноїдна шизофренія: клініко-патогенетична характеристика та лікування на сучасному етапі / Г.С.Рачкаускас. - Харків; Луганськ : Елтон, 2004. - 432 с.
9. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных /

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

В.М.Фролов, Н.А.Пересадин, И.Н.Баскаков // Лабораторное дело. - 1989. - № 6. - С. 71-72.

10. Tsuang M.T. Toward Reformulating the Diagnosis of Schizophrenia / M.T.Tsuang, W.S.Stone, S.V. Faraone // Am. J. Psychiatry. - 2000. - № 157. - P.1041-1050.

11. Wright P. Schizophrenia, autoimmune diseases and human leucocyte antigens / P.Wright, P.Donaldson, R. M.Murray // European Psychiatry. - 2002. - V.17, Suppl.1. - P.82-84.

Резюме

Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Пересадин М.О., Погребняк Л.Л. Влия галавиту на показатели клеточного иммунитета у больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью.

У хворих на параноїдну шизофренію із терапевтичною резистентністю до нейролептиків встановлені суттєві розлади з боку імунологічного гомеостазу, які характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих CD4+ клітин, порушенням функціональної активності Т-лімфоцитів за показником РБТЛ. Включення галавиту в схему лікування цих хворих сприяло нормалізації вивчених імунологічних показників.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, терапевтична резистентність, клітинний імунітет, галавіт, лікування.

Резюме

Рачкаускас Г.С., Фролов В.М., Пересадин Н.А., Погребняк Л.Л. Влияние галавита на показатели клеточного иммунитета у больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью.

У пацієнтів с параноїдною шизофренією і терапевтичною резистентністю к нейролептикам установлені суттєві розлади со стороны иммунологического гомеостаза, которые характеризовались Т-лимфопенией, снижением количества циркулирующих CD4+ клеток, нарушением функциональной активности Т-лимфоцитов по показателям РБТЛ. Включение галавита в схему лечения этих больных способствовало нормализации изученных иммунологических показателей.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, терапевтическая резистентность, клеточный иммунитет, галавит, лечение

Summary

Rachkauskas G.S., Frolov V.M., Peresadin M.O., Pogrebnyak L.L. Influence of galavit on dynamics of cell immunity in patients with paranoid schizophrenia with therapeutic resistance.

At patients with paranoid schizophrenia with therapeutic resistance to neuroleptics substantial disorders from the side of immunological homeostasis, which were characterized T-lymphopenia, are set, by the decline of amount of the circulation CD4+ cells, by violation of functional activity T-lymphocytes after the index of RBTl. Including galavit in the treatment of these patients was instrumental normalisation of immunological homeostasis.

Key words: paranoid schizophrenia, therapeutic resistance; cell immunity, galavit, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. С.Є.Казакова

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії